FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966

THÈSE

N° 156

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Gérard EVEN

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 5 Mai 1937, au HAVRE (76)

Présentée et soutenue publiquement le

UTILISATION CLINIQUE DU VACCIN ANTIHERPÉTIQUE DANS LE TRAITEMENT DE L'HERPÈS CORNÉEN

Président : M. G. OFFRET, Professeur

LIBRAIRIE ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2
PARIS

1966

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966

THÈSE

N° .....

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Gérard EVEN

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 5 Mai 1937, au HAVRE (76)

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Présentée et soutenue publiquement le

UTILISATION CLINIQUE DU VACCIN ANTIHERPÉTIQUE DANS LE TRAITEMENT DE L'HERPÈS CORNÉEN

Président : M. G. OFFRET, Professeur

LIBRAIRIE ARNETTE

2, Rue Casimir-Delavigne, 2

PARIS

1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRE (R.), FEY (B.), GAILLARD (H.), GAUDART D'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

Doyen	M. Gaston CORDIER.
1er Assesseur	M. Daniel BARGETON.
2e Assesseur	M. Paul CASTAIGNE.

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DOGNON (A.)
— —	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	N...
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
— —	KUSS (R.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
— —	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

	MM.
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOFF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
	DREYFUS (J.-Cl.)
	POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIE (P.)
— — (Boucicaut)		LENEGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L).
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	Lariboisière	SEZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	N...
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRE (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	MEYER (A.)
	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.)	Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Biologie médicale	HARTMANN (L.)
		Physique médicale	GREMY (F.) ROUCAYROL (J.-C.)

III. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	MM. HAUDUROY (P.), Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.), Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.) LE NOIR (G.) QUIEVREUX (E.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.) FORGET (F.) Mlles DUROZOY (M.-F.) LAURENT (H.) Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

Qui m'ont toujours prodigué leur affection et apporté le soutien de leurs conseils et de leur compréhension. Ils ont contribué à la réussite de mes études, je les en remercie.

A MA FAMILLE ET A MES AMIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546003_0067

A Monsieur le Professeur G. OFFRET

Professeur de clinique ophtalmologique

Qui m'a fait l'honneur de bien vouloir présider mon jury de thèse. Avec ma très respectueuse gratitude.

A mes maîtres d'externat :

Monsieur le Professeur agrégé J.-M. VERNE

Monsieur le Professeur agrégé Cl. MACREZ

Monsieur le Docteur P. BLANCHON

Monsieur le Professeur agrégé J. THOYER-ROZAT

Ils m'ont appris à reconnaître la maladie et à servir le malade. Je les remercie de cet enseignement.

A Monsieur le Docteur P. BLANCARD

Ophtalmologiste des hôpitaux de Paris

Il a guidé mes premiers pas dans l'ophtalmologie, m'a inculqué les principes de séméiologie oculaire, et m'a révélé les secrets de la réfraction. Avec ma respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur A. SENECHAL

Ophtalmologiste des hôpitaux de Paris

Il a eu la bonté de m'accueillir dans son service pour m'y enseigner les techniques de la chirurgie oculaire. Son humanité et sa grande bienveillance ont été de précieuses leçons. En témoignage de ma reconnaissance et de mon attachement.

A mes maîtres du certificat d'ophtalmologie :

Monsieur le Professeur P. BRÉGEAT

Madame le Professeur agrégé B. AUVERT

Monsieur le Professeur agrégé P. DESVIGNES

Monsieur le Professeur agrégé A. DUBOIS-POULSEN

Madame le Professeur agrégé M. FONTAINE

Monsieur le Professeur agrégé H. SARAUX

« A herpetic keratitis is the most prolific single cause of corneal opacities with their toll of visual disability in countries outside the tropical and subtropical zones. »

Sir Stewart Duke-Elder.

L'affection herpétique, et en particulier sa localisation oculaire, a depuis longtemps sollicité l'attention des cliniciens et des chercheurs.

Le mystère de l'herpès n'est pourtant pas complètement éclairci ; car, si on connaît bien les différentes localisations, les différentes formes cliniques et l'agent responsable de cette maladie, on s'explique mal les résurgences qui, à l'occasion de n'importe quelle infection générale ou locale, quand ce n'est pas un épisode de la vie génitale ou un stress psychologique, vont réveiller un « virus endormi » resté latent dans certaines cellules, et déclencher ainsi une kératite herpétique ou un herpès cutanéo-muqueux. La gravité de la localisation oculaire, par ses risques de récidive et de séquelle, a fait essayer depuis qu'on la reconnaît de nombreux traitements, spécifiques ou non, en espérant qu'ils guériraient l'herpès cornéen. Or, la multiplicité des traitements proposés jusqu'alors témoigne bien de leur insuffisance.

Une nouvelle thérapeutique s'ajoute à la liste déjà longue : le vaccin antiherpétique. Que faut-il en penser ? Comment l'utiliser ? Quels résultats en attendre ? Autant de questions auxquelles nous nous efforcerons de répondre, à propos de neuf observations personnelles.

L'AGENT DE L'AFFECTION

Le virus herpétique est un organisme de 100 à 150 mμ de diamètre. Son étude au microscope électronique a permis de montrer qu'il était sphérique avec un centre plus dense. La particule élémentaire se forme dans le noyau de la cellule-hôte et, comme elle traverse la membrane cellulaire, elle s'entoure bientôt d'une enveloppe dérivée de cette cellule. Il apparaîtrait donc que l'antigène viral est lié à la particule élémentaire, tandis que l'enveloppe contient un antigène de la cellule-hôte. L'enveloppe est-elle étrangère à l'infection, nous ne le savons pas encore avec certitude. Comme tous les virus, et contrairement aux êtres vivants y compris les bactéries et les rickettsies, le virus herpétique ne contient qu'une seule espèce d'acide nucléique, qui est le D.N.A. ; mais comme le D.N.A. des mammifères, il comporte deux bases puriques, adénine et guanine, et deux bases pyrimidiques, thymine et cytosine, associées aux désoxyriboses et à l'acide phosphorique pour former les quatre nucléotides : acide désoxyadénylique, désoxyguanylique, thymidylique, désoxycytidinylique.

La culture de ce virus se fait essentiellement en culture cellulaire, de très nombreuses cellules convenant parfaitement au virus herpétique, cellules de rein de singe, cellules humaines (rein, amnios, thyroïde), cellules de lapins, cellules d'embryon de mouton. Le virus s'adapte aussi à de nombreuses cellules de lignées cancéreuses ou non -- humaines ou animales — He-la ; K.B. ; Hep 2 ; Détroit 6 ; B.H.K. 21 ; L ; F.L. ; Depuis la mise au point de la culture cellulaire, la culture sur membrane chorio-allantoïde d'œuf embryonné a perdu de son intérêt.

Au point de vue antigénique, Brown a montré que les antigènes capables de réagir avec les sérums de malades ou d'animaux immunisés, ne sont pas tous liés à la particule virale. A côté de celle-ci, qui constitue l'antigène V, on rencontre comme

avec la plupart des virus des antigènes appelés solubles — antigène S — parce qu'ils ne sédimentent pas en même temps que le virus lors de l'ultracentrifugation et qui traduisent le fait que les cellules synthétisent beaucoup plus de matériel viral, protéique et nucléique, qu'il n'en faut pour la formation du virus. Artzet et Delsal ont réussi à isoler et à purifier l'antigène S par chromatographie sur D.E.A.E. cellulose.

Schneweis distingue :

— l'antigène V lié au virus, fixant le complément, peu influencé par la chaleur et les rayons ultra-violets ;

— l'antigène N soluble, neutralisant, très thermolabile, résistant aux ultra-violets ;

— l'antigène S soluble, fixant le complément, dont la sensibilité à la chaleur est intermédiaire entre celle de V et de N.

L'identification du virus se fait essentiellement par l'inoculation à la cornée du lapin avec production d'une kératite transmissible, et présence d'inclusions intranucléaires herpétiques dans les cellules cornéennes.

Deux autres méthodes sont d'un intérêt moindre en clinique : l'isolement du virus et les tests sérologiques, qui sont dans cette affection beaucoup moins démonstratifs que dans d'autres maladies virales.

RAPPEL CLINIQUE

La première rencontre que l'individu va faire avec le virus se traduit par une maladie le plus souvent inapparente. Ce peut être aussi, une kérato-conjonctivite banale, une affection rhino-pharyngée et même dans certains cas, chez le nourrisson, une encéphalite : c'est la primo-infection herpétique.

La kératite herpétique apparaît donc comme une manifestation de résurgence qui peut se faire selon des influences très diverses.

L'herpès de la cornée a été décrit pour la première fois par Horner à la Société d'Heidelberg en 1871, sa description clinique était basée sur l'observation de trente et un cas, elle se rapportait à un des types d'herpès de la cornée qui survient au cours d'affections fébriles, et qu'en raison de ce fait on désigne du nom « d'herpès fébrile de la cornée ».

Depuis le cadre s'est élargi :

Les formes typiques.

— la forme superficielle : c'est l'ulcère dendritique de la cornée. « Sa constatation seule doit permettre de faire le diagnostic d'herpès et l'avoir vu une fois permettra de la reconnaître à coup sûr. » (Nataf).

— la forme profonde : c'est la kératite disciforme considérée comme une forme typique de kératite virale et au premier plan de son étiologie doit être placé le virus herpétique ; trouble cornéen interstitiel, blanc grisâtre, qui a la forme d'un disque bien limité, mais à bordure un peu floue.

Les formes atypiques.

Les formes superficielles :

— la kératite ponctuée superficielle ;

— les ulcères marginaux herpétiques. Ces ulcères marginaux habituellement d'origine infectieuse, bactérienne, peuvent être aussi le fait du virus de l'herpès, surtout quand ils se voient chez des sujets jeunes. L'atteinte très superficielle de l'érosion sans infiltration notable, les bords irréguliers et facilement décollables, l'hypoesthésie de la zone qu'ils occupent accompagnant des douleurs névralgiques d'irradiation, leur évolution souvent très fugace, mais récidivante, sont autant d'arguments cliniques qui justifient le diagnostic.

Les formes profondes :

— kératite interstitielle herpétique ;

— kératite segmentaire.

Les formes évolutives.

L'évolution sous-épithéliale est de règle sur la cornée, et même, quand cliniquement seules les couches superficielles épithéliales paraissent atteintes, le stroma tout au moins dans ses couches superficielles est fréquemment envahi. En tous cas plus elles durent ou plus elles récidivent, plus les formes primitivement superficielles ont tendance à évoluer vers les formes profondes ; et à l'inverse, on peut constater des altérations superficielles au cours de l'évolution de formes primitivement strictement profondes.

Les formes récidivantes sont fréquentes, constituées par le réveil et la réapparition de kératites herpétiques dans leurs formes typiques, dendritiques par exemple. Un aspect particulier étant réalisé par les poussées subintrantes qui sont des formes à récidives rapprochées.

Dans quelques cas rares les deux yeux sont atteints, tantôt l'œil droit, tantôt l'œil gauche.

Enfin certaines de ces formes récidivantes peuvent être en fait des pseudo-récidives ; ce sont bien de nouveaux ulcères, apparaissant sur des cicatrices anciennes de kératite herpétique antérieure, mais ils peuvent eux-mêmes n'être pas de nature herpétique. Dans ce cadre clinique entrent surtout ce qu'on appelle les kératites méta-herpétiques réalisant des ulcères étendus, en « cartes de géographie » qui n'ont plus les caractères superficiels des ulcères herpétiques, leur dessin est moins élégant, plus grossièrement polycyclique, ils s'accompagnent toujours d'infiltration parenchymateuse plus ou moins importante et se compliquent volontiers. Leur évolution toujours tenace, souvent grave est caractérisée par l'apparition d'une vascularisation, et ils laissent des leucomes importants.

Les formes symptomatiques.

L'herpès fébrile où la kératite apparaît déclenchée par une poussée infectieuse ; ainsi son étiologie exacte surtout quand elle revêt une forme atypique peut être mal interprétée.

L'herpès cornéen traumatique, où pour une fois l'allégation du consultant est justifiée, l'ulcération herpétique apparaissant sur de petites érosions épithéliales de nature traumatique ou laissées par un corps étranger superficiel extrait.

Les formes compliquées.

Une infection secondaire est possible, qu'il s'agisse d'une surinfection bactérienne ou mycotique, voire virale. L'atteinte uvéale peut se voir, soit en cours d'évolution soit au décours de certains ulcères de cornée.

Les formes séquellaires.

Tous les types de cicatrice peuvent s'observer. Dans les formes superficielles bénignes elle est bien entendu légère, visible seulement au biomicroscope. Plus l'ulcère a été important en étendue, plus son évolution a été torpide, plus il y a eu in situ des récidives fréquentes, plus importante, en surface et en profondeur, est bien entendu la cicatrice.

Un caractère commun à toutes les cicatrices de kératite herpétique bénigne, superficielle ou profonde, est qu'elles sont avasculaires. A l'inverse les kératites récidivantes, nécrotiques compliquées d'infection, laissent des cicatrices beaucoup plus importantes, véritables leucomes blancs porcelainés de forme et d'importance variées qui eux sont très volontiers vascularisés, vascularisation superficielle, interstitielle ou profonde.

MISE AU POINT THERAPEUTIQUE

Nous sommes loin de l'époque où Panas traitait l'herpès cornéen en saupoudrant les lésions de calomel, tandis que Lagrange affirmait dix ans plus tard, en 1906, « les cautérisations avec la solution de nitrate d'argent donnent les meilleurs résultats et calment le mieux les phénomènes d'irritation oculaire. »

Nous disposons actuellement de traitements variés, chacun visant un but différent :

— certains ont la prétention de s'attaquer au virus lui-même, agent responsable ;

— d'autres vont tenter de modifier le terrain sur lequel se développe avec prédilection l'herpès cornéen ;

— enfin, certains s'attaquent à la lésion locale elle-même.

Traitements visant le virus.

Il n'y a pas eu pendant longtemps de thérapeutique vraiment spécifique de l'herpès.

Les antiseptiques comme le bleu de méthylène n'agissent guère. Les antibiotiques après avoir suscité beaucoup d'espoirs se sont avérés inefficaces à l'exception peut-être de l'auréomycine ; leur intérêt reste entier cependant, dans la mesure où ils permettent d'éviter une infection escondaire bactérienne ou fungique.

Lysozyme et gammaglobulines n'ont pas toujours apporté les résultats qu'on en pouvait attendre, et de toutes façons leur action est nulle dans les formes chroniques, anciennes et récidivantes.

Un traitement de plus d'intérêt, bien qu'il vise à l'élimination du virus plus qu'à sa destruction, est le frottage de la lésion

réalisant une abrasion de l'épithélium décollé qui serait une réserve de virus ; son efficacité est surtout certaine dans les formes fraîches. On peut y associer l'action caustique locale de différents médicaments, les plus utilisés étant ou ayant été l'éther, l'iode en solution alcoolique, mais aussi le formol, le phénol, le sulfate de zinc, le nitrate d'argent, l'eau oxygénée, l'acide trichloracétique. Les enzymes protéolytiques, trypsine et chymotrypsine, ont été employés localement dans le même but, ils ont parfois entraîné des perforations, en sorte qu'il vaut mieux les contre-indiquer. L'action caustique et destructive sur le virus de la chaleur a pu être utilisée soit dans le chauffage direct de la surface abrasée soit à l'aide de rayons physiques.

Certains ont proposé (Birkhaüser, 1947) l'action favorable de l'ergotamine et de la dihydroergotamine dans la kératite herpétique, basée sur l'hypothèse d'un contrôle du métabolisme cornéen par les nerfs sympathiques ; et d'autres ont pratiqué des neurotomies intra-cornéennes dans le but d'éviter la résurgence du virus herpétique à partir du ganglion de Gasser.

La kératoplastie lamellaire peut aussi être considérée comme un moyen d'élimination des virus in-situ, réalisant l'exclusion dans leur totalité des tissus malades.

Plus intéressante et de beaucoup est la 5-iodo-2'-désoxyuridine qui agit par antagonisme compétitif avec la thymidine et autres purines dans la synthèse de l'A.D.N. du virus bloquant ainsi son métabolisme. Là on peut vraiment parler de traitement spécifique, mais la précocité de sa mise en application est un facteur essentiel du succès. Dès que le parenchyme cornéen est touché, l'iodouridine devient inefficace. Son action est quasiment nulle aussi sur la kératite ponctuée superficielle, sur les formes « cortisonées », sur les formes récidivantes et les formes métaherpétiques. Cela limite évidemment l'emploi d'un médicament au demeurant extrêmement précieux dans les formes fraîches. Certains ont cependant décrit des accidents d'ordre trophique et d'autres des accidents d'intolérance d'ordre allergique par sensibilité à l'excipient.

Les modificateurs du terrain.

Les kératites herpétiques se développant sur un terrain qu'on a dit particulier, sans trop bien préciser ce que sous-

entendait cette épithète, certains ont évidemment choisi de traiter ce terrain et ils ont proposé : l'administration d'antihistaminiques, l'autohémothérapie, la protéinothérapie, la vaccinothérapie T.A.B., et pour un auteur américain l'injection sous-conjonctivale de sang du patient et de venin de serpent. Dans un autre ordre d'idées on a prescrit des vitamines C, B (B 12), ou institué dans les formes torpides et chez les sujets âgés un traitement tissulaire suivant la méthode de Filatow en implants et en injections générales.

L'administration d'androgènes et d'œstrogènes a aussi été proposée par Hallett en 1955.

Traitements visant la lésion locale :

La blépharroraphie, autrefois conseillée pour les formes récidivantes et traînantes est devenue archaïque mais elle a pu rendre d'indiscutables services quand elle était pratiquée correctement.

Le pansement occlusif lui, garde son intérêt et ses indications.

L'atropinisation sera systématique en raison de la possibilité de complication irido-ciliaire.

Un dernier traitement, enfin, appartenant aux deux catégories précédentes a soulevé de nombreuses controverses : la corticothérapie, dont il faut retenir qu'elle est dangereuse dans les formes épithéliales avec ulcération, au début, mais qu'elle peut être prescrite par la suite, surtout dans le cas de participation irido-ciliaire ou dans le cas de forme profonde non ulcérée. Des injections de cortisone sous-conjonctivales ou intra-ténoniennes seront faites sans prolonger longtemps la thérapeutique.

LA VACCINATION

Gildemeister et Herzbergin en 1927 ont suggéré qu'il pouvait exister une relation immunologique entre l'herpès simple d'une part et « small-pox and chicken-pox » d'autre part, autrement dit la variole et la varicelle. Depuis cette époque de nombreux auteurs ont rapporté des conclusions identiques, le dernier compte rendu à ce sujet étant de Davis en 1940 ; tous recommandaient alors l'usage du vaccin antivariolique comme traitement de l'herpès récurrent. Selon Charles Thomas de Cleveland (Ohio.) les meilleurs résultats sont obtenus en pratiquant quatre à huit injections de vaccin à des intervalles de dix à quatorze jours et il concluait en disant qu'il était prouvé que cette méthode était sûre et efficace.

Des rapports non moins éminents ont signalé depuis que cette vaccination est complètement inefficace.

L'utilisation d'un vaccin vraiment antiherpétique remonte cependant à 1928 avec Fournier et Levaditi ; les années de « l'entre-deux guerres » vont voir se succéder les tentatives de Urbain et Schaeffer en 1929 ; de Bedson en 1931, Barsony en 1936, Frank en 1938, Kanazawa en 1938 et Burnet et Lush en 1939. Les auteurs utilisaient alors un antigène préparé sur cerveau de souris ou même simplement le liquide des vésicules herpétiques réinoculé au malade lui-même.

La préparation du vaccin a ensuite été faite avec l'antigène soluble herpétique purifié, et son utilisation autorise Söltz-Szötz en 1960 à publier des résultats encourageants. D'autres auteurs sont moins enthousiastes, il est vrai qu'ils utilisent un vaccin différent préparé sur la membrane chorio-allantoïque de l'œuf de poule et inactivé par la chaleur.

La possibilité d'obtenir la multiplication du virus en culture cellulaire permet de nouveaux travaux, et Chu et Warren immunisent des souris avec un vaccin obtenu en culture cellulaire de rein de lapin et inactivé par le formol. En 1962, Beecher-Chapin, Sam-C. Wong et Jane Reapsome utilisent ce vaccin pour

traiter cinquante patients atteints de kératite herpétique récurrente qui ont été choisis parmi les consultants « of the corneal clinic of the ophthalmology department, the Manhattan eye, ear and throat hospital ». Les résultats obtenus sont plus que satisfaisants.

Depuis 1961, Anderson et Kilbourne utilisent sur l'animal un vaccin, préparé en culture cellulaire d'embryon de poulet, et inactivé par les rayons ultra-violets, avec lequel ils obtiennent d'excellents résultats.

En France, Lépine, de Rudder, Maurin et Henocq mettent au point et utilisent un vaccin, préparé sur culture cellulaire de rein de fœtus de mouton et inactivé par les rayons ultra-violets, après avoir remarqué que l'inactivation par la chaleur, même modérée, dénature profondément l'antigène herpétique, et que les procédés chimiques classiques comme le formol sont également peu satisfaisants. Le traitement par les rayons ultra-violets, au contraire, conserve de façon convenable les propriétés antigéniques du virus. C'est ce vaccin que nous avons utilisé pour traiter les malades dont nous rapportons les observations.

UTILISATION CLINIQUE DU VACCIN

Nous répondrons d'abord à quelques questions qu'il est légitime de poser :

Où ont été recrutés les malades que nous avons vaccinés ?

Trois furent dépistés à la consultation d'un hôpital militaire*. Les autres à la consultation d'ophtalmologie d'un hôpital parisien**.

Qu'est-ce qui a présidé au choix de ces malades pour subir la vaccination ?

Il s'agissait dans tous les cas traités, de sujets porteurs de lésions cornéennes dont on avait à un moment ou à un autre de leur évolution reconnu la nature herpétique.

Qu'est-ce qui nous a autorisé à affirmer la nature herpétique des lésions cornéennes observées ?

Le test de Grüter fût pratiqué dans deux cas de ces affections traitées par le vaccin, confirmant ainsi la nature herpétique de la lésion par l'inoculation à la cornée du lapin. Dans tous les autres cas il s'agissait d'atteinte cornéenne dont la nature herpétique fût cliniquement affirmée, car il s'agissait de formes typiques (ulcère dendritique dont on a dit que sa constatation suffisait à affirmer l'herpès). Nous avons donc éliminé toutes les autres kératites d'allure virale, dont on ne pouvait affirmer ou même suspecter l'origine herpétique. Nous avons cependant retenu un cas où l'évolution et quelques symptômes nous ont fait présumer la nature herpétique de lésions qui par ailleurs n'étaient pas typiques.

---

* Hôpital Maritime de Cherbourg.
** Hôpital Beaujon.

Quelle espèce de kératite herpétique a bénéficié de cette nouvelle thérapeutique ?

Nous n'avons pas vacciné de première intention des sujets qui faisaient une première poussée d'herpès et chez qui nous constations une lésion cornéenne au début de son évolution. En sorte qu'il s'est agit presque toujours de malades suivis et traités depuis des mois, quand ce n'était pas des années, soit dans les services où nous les avons rencontrés, soit dans d'autres services, soit par des confrères en ville, pour des kératites récidivantes ou chroniques, ou dont la première poussée traînait sans amélioration malgré les différents traitements entrepris. Une exception cependant, une kératite dont c'était la première poussée mais dont le diagnostic ne fut fait qu'après trois semaines d'évolution et qui n'avait subi aucun traitement spécifique pendant cette période.

Quelle fut la voie d'administration du vaccin ?

Nous avons utilisé la voie sous-cutanée qui d'après les différents auteurs donne moins de réactions focales que la voie intra-dermique.

Quelle fut la posologie ?

Pour la première injection nous avons utilisé des microdoses, un dixième de ml de vaccin dilué dans de l'eau distillée ou du sérum physiologique. Suivant les cas, la deuxième injection fut pratiquée entre trois et sept jours après la première injection, la dose utilisée étant cette fois un demi ou un ml. Puis les injections ont été répétées à raison d'une par semaine pendant quatre ou cinq semaines, soit au total cinq à six injections d'un millilitre.

Evidemment, il nous a semblé légitime avant de commencer ce traitement de rechercher chez nos malades les habituelles contre-indications de toute vaccination.

OBSERVATIONS

Observation 1.

Lec... Jean-Paul, âgé de 34 ans, suivi depuis un an environ, était traité pour kératite herpétique de l'œil gauche. Les lésions cornéennes, malgré le traitement, n'avaient jamais disparues, mais se présentaient sous plusieurs formes alternantes : ulcère dendritique ou kératite ponctuée superficielle, ce dernier type était le plus souvent observé.

Le sujet était d'autre part considéré comme « allergique » à de nombreuses spécialités, ayant fait des réactions loco-régionales importantes avec les différents produits utilisés. Une tentative que nous fîmes de traitement par la 5-iodo-2'-désoxyuridine sous forme de gel a entraîné un chémosis et un œdème palpébral important dans les vingt-quatre heures qui suivirent la première application.

Au moment où nous décidons d'instituer une vaccinothérapie, nous constatons que la cornée de l'œil gauche est le siège d'un très petit piqueté fluorescéine positif, l'anesthésie cornéenne est totale, il existe une réaction uvéale ainsi qu'en témoigne un phénomène de Tyndall dans la chambre antérieure ; cet œil est rouge, photophobe ; l'acuité visuelle avec correction est de huit dixièmes. L'œil droit est indemne de toute lésion.

Nous procédons de la façon suivante :

— injection sous-cutanée de 0,10 ml. de vaccin antiherpétique. Le lendemain de l'injection nous constatons l'existence d'un ulcère dendritique typique, paracentral, de petite taille, de la cornée gauche, qui disparaîtra au bout de cinq jours, tandis que persistera un piqueté fin prenant les colorants ;

— une semaine après, injection de 0,5 ml de vaccin ;

— la semaine suivante injection, toujours sous-cutanée, de 1 ml de vaccin ; il persiste des lésions superficielles de la cornée, ponctiformes ; le « tyndall » a disparu ;

— le lendemain de la quatrième injection hebdomadaire nous constatons une disparition complète des lésions cornéennes. Nous pratiquons encore une cinquième et une sixième vaccination à une semaine d'intervalle, tandis que l'état cornéen reste parfait.

Le bilan, fait quinze jours après la dernière injection, montre un œil « blanc », calme, la cornée est toujours anesthésiée sans aucune lésion ; la chambre antérieure est optiquement vide ; l'acuité visuelle est remontée à dix dixièmes.

Actuellement, avec un recul de cinq mois on peut dire que depuis la quatrième injection, moment où la cornée a été « nettoyée », aucune récidive ne s'est manifestée.

Observation 2.

Al... Denis, âgé de 12 ans. Kératite herpétique de l'œil droit évoluant depuis environ un an, traitée par grattage, attouchements iodés, I.D.U. sans résultat. Une blépharroraphie fut conservée trois mois sans qu'aucune amélioration ne soit observée. Une hératectomie faite ultérieurement a permis l'épithélialisation et le comblement de l'ulcère ; mais au cours de la cicatrisation il s'est produit une nouvelle poussée de kératite. Un prélèvement a alors été fait et inoculé au lapin, ce qui a permis de confirmer le diagnostic d'herpès. L'enfant avait dans ses antécédents une éruption herpétique de l'orifice externe du conduit auditif gauche.

Lorsque nous décidons la vaccination l'œil est le siège d'une injection périkératique importante. La zone centrale de la cornée, ronde, siège de la kératectomie est épithélialisée, opaque. La périphérie de cette zone est constituée par une sorte de collerette irrégulière, ulcérée dont le bord périphérique est en dents de scie, et qui prend les colorants ; sur le reste de la cornée sont disséminées de nombreuses ponctuations « fluo + ». La chambre antérieure autant qu'on en peut juger est optiquement vide. L'acuité visuelle de cet œil antérieurement emmétrope est de un vingtième.

On commence les vaccinations par une injection de 0,2 ml., puis une injection de 0,5 ml. est faite la semaine suivante. Ultérieurement des injections hebdomadaires de 1 ml. sont pratiquées, au nombre de cinq.

Au décours du traitement on constate la disparition complète de l'hyperhémie conjonctivale ; l'épithélialisation de la « collerette » est complète et totale, les ponctuations ont disparu et l'opacité centrale s'est manifestement éclaircie. C'est à cet éclaircissement qu'il faut sans doute rattacher la petite amélioration de l'acuité visuelle qui est maintenant de deux dixièmes.

Observation 3.

Lan... Edmond, âgé de 59 ans. Ulcère dendritique typique de l'œil droit, très étendu suivant un axe X heures-IV heures et dont les arborescences se développent de part et d'autre de cet axe. L'acuité visuelle est de quatre dixièmes. Il n'y a pas de réaction uvéale.

Il s'agit d'une première poussée qui est traitée depuis quinze jours par un médecin généraliste comme étant une conjonctivite ; fort heureusement il n'a pas été prescrit de collyre contenant des corticoïdes. Nous décidons de traiter d'emblée ce malade par le vaccin antiherpétique. La première injection est de 0,5 ml. Nous associons une dilatation pupillaire et un pansement occlusif. Trois jours après cette vaccination nous constatons une amélioration nette : quelques petites ulcérations superficielles, ponctiformes siègent encore sur l'emplacement de la kératite dendritique dont le dessin persiste, nettement visible, mais qui ne prend plus les colorants sauf au niveau des petites ulcérations.

La vaccination est poursuivie à la dose d'une injection hebdomadaire de 1 millilitre.

A la suite de la troisième vaccination se place un épisode qu'il est intéressant de rapporter : le patient, gros homme bronchiteux chronique, fait une poussée de cette affection, dyspnéique, il se fait poser par sa femme une série de ventouses sur tout le dos. Quelle n'est pas notre surprise lorsqu'il vient nous voir pour la quatrième vaccination, de constater sur certains des endroits où ont été posées les ventouses des éruptions typiquement herpétiformes, érythémato-vésiculeuses, dont tous les éléments du même âge sur un même emplacement sont d'âge variable d'un emplacement à l'autre. La peau non irritée par les ventouses est restée indemne. Je crois qu'on peut considérer cela comme une réaction locale sensibilisée par les phénomènes irritatifs dus à la pose des ventouses.

Après la quatrième vaccination il n'existe plus de lésion cornéenne évolutive, les ponctuations ont disparu. Il persiste au niveau de la zone épithélialisée une opacité résiduelle dessinant fidèlement l'ulcère dendritique, et qui va aller en s'atténuant.

Au total six injections seront faites. La guérison complète, c'est-à-dire avec disparition du décalque, a pu être affirmée un mois après la fin du traitement.

Observation 4.

Che... Guy, âgé de 30 ans, présente un herpès cornéen de l'œil gauche dans sa forme récurrente. La première atteinte remonte à trois ans ; il s'agissait alors d'une éruption herpétique intéressant unilatéralement, du côté gauche, menton, joue, paupières inférieure et supérieure avec atteinte oculaire (des vésicules auraient été constatées sur la cornée). Cette poussée avait guéri en trois mois.

Un an après, une récidive cornéenne persistait pendant deux mois.

Nous voyons le malade à l'occasion de la troisième récidive cornéenne. Le « cortège » fonctionnel est riche : douleurs ocu-

laires lancinantes, céphalées. Localement l'examen de l'œil gauche découvre une opacité cornéenne épithéliale importante sur laquelle se dessine un ulcère dendritique. La sensibilité cornéenne est diminuée par rapport au côté droit. A droite l'acuité visuelle est de dix dixièmes, à gauche elle est réduite à une perception lumineuse. Le traitement médical ne donnant aucun résultat, une tarsorraphie était envisagée quand nous décidons d'essayer la vaccination.

On commence par une injection de 0,1 ml., aucune réaction focale n'est à signaler.

Dès la deuxième injection de 1 ml il y a disparition de l'ulcère cornéen.

Le malade est revu un mois après la fin du traitement (six injections au total) la cornée est indemne de toute lésion évolutive, mais la taie persiste et l'acuité visuelle est inchangée.

Observation 5.

Ger... Guillaume, âgé de 53 ans. Kératite herpétique de l'œil gauche évoluant depuis au moins six ans (son dossier porte une moyenne de deux consultations par mois pendant cette période, cent quarante-huit au total). Les traitements les plus variés se sont succédés tant pour enrayer de nouvelles poussées, que pour tenter d'effacer les opacités résiduelles cicatricielles, deux tarsorraphies, de multiples injections sous-conjonctivales de troformone, divers antibiotiques et plus récemment, devant une poussée nouvelle avec ulcère dendritique, la 5-iodo-2'désoxyuridine. Après trois jours de ce traitement sans aucun résultat, nous avons même constaté une extension notable des lésions cornéennes, nous décidons de commencer la vaccination. Le consultant est alors hospitalisé et une première injection de 0,1 ml. est faite ; le traitement local est réduit à des instillations bi-quotidiennes d'atropine.

Au bout d'une semaine les lésions cornéennes évolutives ont disparu, le malade sort de l'hôpital sans qu'il ait été constaté de réaction locale ou focale. Cinq injections de 1 ml. seront faites avec un intervalle d'une semaine entre chacune d'elles. Un mois après la première vaccination on constate une nette diminution des opacités cornéennes. Actuellement avec un recul de trois mois après la fin du traitement, pendant lesquels l'œil est resté parfaitement « silencieux », on peut affirmer la diminution de l'opacité centrale qui occupe l'épithélium et les couches superficielles du parenchyme.

Observation 6.

Gue... Mohamed, âgé de 24 ans. Le malade est d'abord vu à l'occasion de la récidive, traînante, d'une ulcération superficielle, périphérique, de la cornée de l'œil droit. D'allure herpétique cette

ulcération n'est cependant pas typique. La sensibilité cornéenne est diminuée dans le secteur atteint ; il n'y a pas de réaction uvéale. L'œil gauche est indemne. Le traitement institué fut le suivant : dilatation pupillaire par l'atropine, collyre terramycine, pommade auréomycine, collyre V et pansement. La persistance de cet ulcère, malgré le traitement, fait pratiquer une abrasion de l'épithélium cornéen. La cicatrisation est obtenue en une semaine.

Huit jours après la guérison de l'œil droit le patient revient nous voir, se plaignant cette fois de l'œil gauche. Nous constatons sur cet œil la présence d'une kératite ponctuée superficielle. A droite seule persiste une hypoesthésie. Le traitement local prescrit est bilatéral (auréomycine, collyre V) et s'associe à un traitement général par le Virustat. La persistance des signes au bout de dix jours de traitement nous conduit, bien que nous ne soyons pas certain de la nature herpétique de ces lésions, à envisager une vaccination. Nous arrêtons toute thérapeutique autre que les instillations d'atropine. La première injection de vaccin pratiquée par voie sous-cutanée est d'un dixième de ml. Quarante-huit heures après, n'ayant pas constaté de réaction focale, nous pratiquons une nouvelle injection de 1 ml. Trois jours après cette injection les signes fonctionnels ont disparu, la cornée de l'œil gauche est indemne de toute lésion, la sensibilité cornéenne est normale à l'œil droit et à l'œil gauche. Le malade est revu régulièrement, de façon hebdomadaire, pendant les cinq semaines que dure le traitement. L'examen est entièrement négatif pendant cette période. Puis le malade disparaît ; nous ne l'avons pas revu malgré « l'invitation » que nous lui avons faite de revenir.

Il est probable qu'il va bien... ou qu'il est allé ailleurs.

Observation 7.

May... Maxime, âgé de 29 ans, venu consulter la première fois, il y a dix mois, pour des signes fonctionnels de l'œil droit. Un ulcère dendritique central avec œdème épithélial et vacuoles fut constaté, on notait d'autre part une réaction ciliaire que traduisait les précipités descemétiques et un « tyndall » de la chambre antérieure. Le malade fut hospitalisé, un traitement par l'iodo-uridine rapidement institué, à raison d'une instillation toutes les heures, associé à une dilatation pupillaire, à une antibiothérapie générale, à une vitaminothérapie et à des sédatifs. Au bout de six jours aucune amélioration n'ayant été constatée un pelage cornéen fut pratiqué. Il a aussi été prescrit des corticoïdes par voie générale et en injections sous-conjonctivales.

Dix jours après le premier examen les signes fonctionnels persistent, les précipités descémétiques aussi : cependant l'épithélium se reforme. Au bout de quatorze jours les précipités de cyclite avaient disparu. Le malade sortit de l'hôpital. Au vingtième

jour on notait la persistance de l'œdème cornéen, la cicatrisation épithéliale était presque complète, au niveau de l'ulcère, mais il existait un piqueté superficiel « fluo + ». Le phénomène de Tyndall n'est plus visible, l'acuité visuelle est d'un dixième, l'anesthésie cornéenne complète. Au vingt-cinquième jour on constate un écoulement purulent accompagnant un chémosis, le malade est hospitalisé à nouveau. Les résultats de la culture des sécrétions conjonctivales sont négatifs. Comme malgré les traitements prescrits la cicatrisation épithéliale ne se fait pas au centre de l'ulcère, une tarsorraphie du tiers externe est alors pratiquée, qui sera gardée pendant trois mois. Dans ce temps, seront successivement constatées une opacité laiteuse de la cornée avec une descemet irrégulière, puis des opacités interstitielles et une vascularisation profonde. Lorsqu'on ouvre la tarsorraphie le tableau s'est complété, la vascularisation est à la fois interstitielle et profonde en « ombelle », mais l'épithélium est cicatrisé. L'acuité visuelle est inférieure à un dixième. Dix jours après cette ouverture apparaît une nouvelle ulcération cornéenne de l'œil droit, siégeant dans le secteur temporal, irrégulière avec un petit cratère en son centre ; il existe d'autre part de nombreuses ponctuations « fluo + » disséminées sur toute la surface cornéenne. On décide alors d'essayer la vaccination ; une première injection de 0,1 ml. est faite. Ni réactions locale ou focale n'ayant été constatées on fait une deuxième injection de 1 ml. au bout de deux jours ; les injections suivantes de la même dose seront faites au rythme d'une par semaine. Après la troisième injection on constate une petite amélioration, disparition de l'œil rouge, régression des signes fonctionnels, le cratère semble se combler à partir de la périphérie, mais un piqueté cornéen diffus persiste. Cet état va rester inchangé les semaines suivantes. Après la sixième injection l'épithélialisation de la cornée est complète mais elle reste déformée. Nous poursuivons les vaccinations, deux injections de 1 ml sont encore faites.

Actuellement le malade est stabilisé : l'ulcère cornéen est cicatrisé, évidemment persistent leucome et vascularisation et il faut signaler la présence d'un piqueté « fluo + », mais un petit éclaircissement a été constaté par le malade. Cette amélioration subjective de la vision n'a pu être chiffrée.

Observation 8.

Pom... Michel, âgé de 40 ans, avait consulté la première fois en 1959, pour une kératite herpétique de l'œil gauche. Le traitement avait alors associé les collyres, bleu, atropine, auréomycine, puis la cautérisation par chauffage et le pelage cornéen, enfin une tarsorraphie. La guérison fut affirmée quatre mois après le début des troubles. Un silence clinique de cinq ans sépare cette première atteinte de la poussée actuelle.

Lorsque nous voyons ce malade, il se plaint depuis vingt jours de douleurs, d'une photophobie, d'un larmoiement de l'œil gauche. Il a été vu par un confrère qui a prescrit un collyre contenant des corticoïdes, puis, lorsqu'il a constaté la présence d'une kératite herpétique, a conseillé l'iodo-uridine et la troformone.

L'examen que nous faisons met en évidence un ulcère dendritique typique s'étalant du centre au limbe sur le rayon de deux heures ; il y a quelques précipités descemétiques mais pas de « tyndall » de la chambre antérieure.

L'iodo-uridine n'ayant pas donné de résultat positif, nous décidons d'utiliser le vaccin antiherpétique. Une première injection de 0,1 ml est alors pratiquée sans que soit constatée une réaction locale ou focale. Quatre jours après cette injection on note l'épithélialisation de l'ulcère cornéen ; il persiste une infiltration parenchymateuse. On fait une deuxième injection de 0,5 ml. Une semaine après, la disparition des signes fonctionnels est complète, la superficie cornéenne est indemne de toute lésion, l'infiltration parenchymateuse a disparu. Une nouvelle injection de 1 ml. est faite.

La constatation, la semaine suivante, d'une petite zone ulcérée superficielle, prenant la fluorescéine, accompagnant une recrudescence des signes fonctionnels, ne fait pas modifier le traitement. La vaccination est poursuivie : on fait une quatrième injection. Lors de la cinquième injection la cicatrisation de la petite ulcération est en bonne voie. Une semaine après la cornée n'est pas complètement réparée ; on fait une sixième et dernière injection de vaccin. Au total on aura obtenu la disparition de l'infiltration parenchymateuse, mais à l'issue de ce traitement nous sommes obligés de constater la persistance du décalque superficiel et en son centre d'une minuscule ulcération « fluo + ».

Observation 9.

Loi... Nicole est une jeune femme âgée de 32 ans, qui a des antécédents de kératite superficielle récidivante, dont l'origine n'a pas été déterminée de façon certaine ; on lui a dit que c'était probablement herpétique.

En 1964, elle a vu se succéder plusieurs poussées d' « œil rouge » pour lesquelles elle ne consulte pas, et un épisode plus aigu de l'œil droit au cours duquel sera diagnostiquée la kératite.

Lorsque nous la voyons elle se plaint depuis un mois de l'œil gauche qui est rouge et le siège de troubles fonctionnels : douleurs, photophobie et surtout un larmoiement. L'examen décèle un ulcère dendritique de la cornée. L'inoculation à la cornée d'un lapin du produit de grattage est positive, confirmant le diagnostic d'herpès.

La vaccination est commencée suivant la méthode habituelle, d'abord 0,1 ml. puis 0,5 ml. et ensuite 1 ml. chaque semaine. Nous n'avons pas fait d'autre traitement local que la dilatation pupillaire. Dès la deuxième injection les signes fonctionnels se sont amendés, à l'exception du larmoiement qui persistera un peu plus longtemps. L'épithélialisation de la cornée est complète mais on note quelques petites opacités ponctiformes superficielles.

Une réaction locale fugace doit cependant être signalée au cours de ce traitement : le lendemain de la quatrième injection, faite de la même façon que les précédentes, avec les mêmes précautions et strictement sous-cutanée, apparaissait au point de piqûre un placard érythémateux, induré, un peu surélevé, de six centimètres de diamètre environ, qui disparaîtra en quarante-huit heures.

Au total six injections ont été faites. Actuellement on ne constate sur la cornée de l'œil gauche que quelques opacités superficielles en voie de disparition.

NOMS	Nb d'inject.	RÉACTIONS			Guérison de la kératite	Opacité de la cornée en fin de Tt.	Récidive
		Lo	Fo	Gé			
Lec... J.-Paul ...	1 de 0,1 ml. 1 de 0,5 ml. 4 de 1 ml.	0	+	0	+	0	0
Al... Denis	1 de 0,2 ml. 1 de 0,5 ml. 5 de 1 ml.	0	0	0	+	↓	0
Lan... Edmond .	1 de 0,5 ml. 5 de 1 ml.	+	0	0	+	0	0
Che... Guy	1 de 0,1 ml. 5 de 1 ml.	0	0	0	+	Inchangées	0
Ger... Guillaume .	1 de 0,1 ml. 5 de 1 ml.	0	0	0	+	↓	0
Gue... Mohamed .	1 de 0,1 ml. 5 de 1 ml.	0	0	0	+	0	n'a pas été revu
May... Maxime .	1 de 0,1 ml. 7 de 1 ml.	0	0	0	—	Inchangées	pas de recul suffisant
Pom... Michel ...	1 de 0,1 ml. 1 de 0,5 ml. 4 de 1 ml.	0	0	0	+ —	↓	pas de recul suffisant
Loi... Nicole	1 de 0,1 ml. 1 de 0,5 ml. 4 de 1 ml.	+	0	0	+	en voie de disparition	pas de recul suffisant

(*) Lo : locale Fo : focale Gé : générale

CONCLUSION

La lecture de ces quelques observations permet de remarquer les résultats, favorables dans l'ensemble, que nous avons obtenus dans le traitement des kératites herpétiques par le vaccin inactivé.

Il convient de noter que dans tous les cas, sauf un (observation 3), il s'agissait de formes traînantes ou récidivantes dans lesquelles les autres traitements avaient échoué.

La disparition rapide des signes fonctionnels fut constante et dans sept cas sur neuf il y eut cicatrisation des lésions cornéennes superficielles. Les opacités ont été, elles aussi, favorablement influencées par le traitement, puisque les opacités superficielles, le « décalque », ont disparu dans trois cas, et que dans quatre autres cas on a pu noter une nette diminution l'opacité cornéenne, pourtant souvent ancienne.

Dans deux cas (observations 7 et 8), le résultat du traitement fût médiocre ; mais il faut insister sur le fait que ces deux malades avaient été traités par des corticoïdes à un stade où leur kératite était ulcérée et en début d'évolution. Cela nous permet de rappeler les difficultés thérapeutiques qu'entraînent ces formes « cortisonées », et nous autorise à déconseiller l'utilisation des corticoïdes dans le traitement des kératites herpétiques superficielles, quand bien même il existerait une irido-cyclite associée.

Le vaccin est bien toléré, nous n'avons eu aucune réaction générale. Il faut cependant rappeler les contre-indications signalées par les premiers expérimentateurs :

— les antécédents d'allergie à la pénicilline et à la streptomycine, car le vaccin contient 50 unités du premier et 50 µg du second de ces antibiotiques par centimètre-cube,

— l'autre contre-indication étant les affections cardio-vasculaires sévères.

De toutes façons, les micro-doses de départ permettent de tâter la susceptibilité des patients.

Nous n'avons eu qu'une seule réaction focale (observation 1), mais qui s'est vite atténuée et qui n'a en rien compromis le pronostic cornéen.

La curieuse réaction locale que nous avons rapportée (observation 2), nous autorise à déconseiller momentanément la vaccination chez des sujets porteurs d'affections cutanées quelle qu'en soit l'origine ; encore que dans le cas cité l'éruption herpétique, consécutive à la vaccination, ait eu une évolution banale.

Le vaccin antiherpétique, obtenu à partir d'un virus atténué par les ultraviolets, est donc, à notre avis, un moyen thérapeutique efficace, sans danger, et qui nous a paru d'autant plus intéressant qu'il a permis de traiter avec succès des kératites pour lesquelles les autres traitements avaient échoué. En résumé on peut dire que le vaccin a une double action :

— sur les lésions superficielles dont il va entraîner la cicatrisation même si elles persistent depuis des mois,

— sur les lésions profondes dont l'involution et la disparition se traduisent par la régression des opacités parenchymateuses et l'éclaircissement de la cornée.

D'autre part cette vaccination semble mettre à l'abri des récidives encore que le recul dont nous disposons ne permette pas de l'établir de façon certaine.

Cependant il ne faut pas voir dans ce traitement l'équivalent d'une vaccination classique, telle que nous la connaissons, avec des mécanismes identiques. En effet, si chez l'homme on a bien mis en évidence (Balducci et coll.) des anticorps anti-V et anti-S différents, leur taux n'est pas significativement différent selon qu'il s'agit de sérums de sujets bien portants ou de sérums de malades et de convalescents. Chaque récurrence s'accompagne bien entendu de la sollicitation de l'organisme par un antigène vivant, virulent et très abondant ; malgré cela, il ne semble pas y avoir de fluctuations nettes de la courbe des anticorps neutralisants ni fixant le complément. Le vaccin n'agirait donc pas en suscitant la formation d'anticorps circulants. Plusieurs auteurs ont insisté sur l'état d'allergie cutanée provoquée par l'infection herpétique et qui joue un rôle dans le

déterminisme des récurrences, dont la réapparition brutale est couramment provoquée par des facteurs non spécifiques ; ce qui autorise Henocq à remarquer : « Ce rythme des poussées évolutives de la maladie est d'ailleurs déclenché par les mêmes facteurs non spécifiques dans certaines manifestations cliniques d'hypersensibilité en dehors de l'herpès. »

C'est dans ce domaine qu'il faut sans doute voir le rôle du vaccin antiherpétique qui, bien que son mécanisme d'action ne soit pas parfaitement connu, rendra à l'ophtalmologiste d'inestimables services.

Vu :
Le Doyen :
G. BROUET

Vu :
Le Président de la Thèse :
G. Offret.

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

Anderson S.-G., Hamilton J., et Williams S. — An attempt to vaccinate against herpes simplex. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, 1950, 28, 579.

Anderson W.-A. et Kilbourne E.-D. — Immunization of mice with inactived herpes simplex virus. *Proc. Soc. Exp. Biol.* (N.Y.), 1961, 107, 518.

Anderson W.-A. et Kilbourne E.-D. — A herpes simplex skintest diagnostic antigen of low protein content from cell culture fluid. *J. Invest. Derm.*, 1961, 37, 25.

Anderson W.-A., Magruder B. et Kilbourne E.-D. — Induced reactivation of herpes simplex virus in thealed rabbit corneal lesions. *Proc. Soc. Exp. Biol.* (N.Y.), 1961, 107, 628.

Barsony J. - Mit desensibilisation geheilter fall von herpes menstrualis. *Mag. Gyorgysz. Tarsas.*, 1936, 5, 118.

Beecher-Chapin H., Sam-C. Wong et Reapsome Jane. — The value of tissue culture vaccine in the prophylaxis of recurrent attacks of herpetic keratitis. *Amer. J. Ophtal.*, 54, 2, 255-265, 1962.

Bedson S.-P. — Immunisation with killed herpes vaccine. *Brit. J. Exp. Patho.*, 1931, 12, 254.

Biberstein H. et Jessner N. — Experiences with Herpin in recurrent herpes simplex together with a review and analysis of the litterature on the use of C.N.S. substances as avirus antigen carrier. *Dermatologica* (Basel), 1958 ,117, 267.

Buddingh G.-J., Schrum D.-I., Lanier J.-C. et Guidry D.-J. — Studies of natural history of herpes simplex infections. *Pediatrics*, 11, 595, 1953.

Burnet F.-M. et Lush D. — Herpes simplex. *J. Path. Bact.*, 1939, 49, 241.

Chapin H.-B., Doctor D. et Wong S. — Peculiar deficiency of antibody production in a patient with keratitis receiving herpes simplex virus vaccine. *Am. J. Opht.*, 52, 569, 1961.

Chu L.-W et Warren G.-H. - Pathogenicity and immunogenicity herpes simplex virus strains propagated in rabbit kidney tissue. *Proc. Soc. Exp. Biol.* (N.Y.), 1960, 105, 396.

Degos R. et Touraine R. — Resultats du traitement de l'herpès récidivant par un vaccin spécifique (50 cas). *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.* (Séance du 12 mars 1964), 71, 161.

Duke-Elder S. — Diseases of the outer eye (1965).

Fournier L. et Levaditi C. — Essai de vaccination de lapin contre la névraxite provoquée par le virus herpéto-encéphalitique. *C.R. Soc. Biol.* (Paris), 1928, 78, 115.

François J., Neetens A. et Devos E. — Traitement des kératites herpétiques par l'I.D.U. *Bull. Soc. Belge Ophtal.*, 135, 509-515, 1963.

Frank S.-B — Formolized herpes virus therapy and the neutralizing substances in herpes simplex. *J. Invest. Derm.*, 1938, 1, 267.

Henocq E., de Rudder J., Maurin J. et Lépine P. — Essai de thérapeutique de l'herpès récidivant par un vaccin préparé en culture cellulaire et inactivé par les rayons ultra-violets. II. Essais cliniques. *Sem. Hôp. Paris*, 1964, 40, 1474.

Henocq E., de Rudder J., Maurin J. et Lépine P. — *Bull. Soc. Franç. Allergie* (séance du 14 mars 1964), 196.

Jawetz E., Coleman V.-R. et Allende M.-F. — Studies on herpes simplex virus. II. Asoluble antigen possessing skin reactive properties. *J. Immunol.*, 1951, 67, 197.

Jawetz E., Allende M.-F. et Coleman V.-R. — Studies on herpes simplex virus. VI. Observation of patients with recurrent herpetic lesions injected with herpes simplex virus or their antigens. *Amer. J. Med. Sci.*, 1955, 229, 477.

Kanazawa K. — *Jap. J. Exp. Med.*, 1938, 16, 109.

Kern B. et Bencel L. — Vaccine therapy in recurrent herpes simplex. *Arch. Derm.*, 1964, 89, 844.

Kilbourn E.-D. et Horsfall F.-L. Jr. — Primary herpes simplex virus infection of adult with note on relation of herpes simplex virus to recurrent aphthous stomatitis. *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 88, 495, 1951.

Kubelka et Wassermanova. — Anti-herpetic vaccine in ophtalmology. *C.S.L. Ofthal.*, 1959, 15, 1.

Lennette E.-H. et Schmidt M.-J. Studies on the devlopment and persistence of C.F. neutralizing antibodies in human poliomyelitis. *Am. J. Hyg.*, 65, 210, 1957.

Mc Leod R.-E., Shimada F.-I. et Walcroft M.-I. — Experimental immunization against B virus. *Ann. N.Y., Acad. Sci.*, 1960, 85, 980.

Lépine P., de Rudder J., Maurin J. et Henocq E. — Essai de thérapeutique de l'herpès récidivant par un vaccin préparé en culture cellulaire et inactivé par les rayons ultra-violets. I. Préparation du vaccin et essais d'immunisation sur l'animal. *Sem. Hôp. Paris*, 1964, 40, 1471.

Lépine P., Henocq J., Maurin J., Bazin et de Rudder J. — Vaccin antiherpétique et allergie virale. 5e Congrès international d'Allergologie, Madrid, 10-16 oct. 1964.

Macher E. — Zur behandlung des chronish rezidivierenden herpes simplex. *Zbl. Haut-u. Geschl-kr.*, 1957, 23, 18.

Nagler F.-P.-O. — A specific cutaneous reaction in persons infected with the virus of herpes simplex. *J. Immunol.*, 1944, 48, 213.

Nagler F.-P.O. — Herpes skin reagent from amniotic fluid. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, 1946, 24, 203.

Naseman Th. et Nagai R. — Die urethritis herpetica. *Münch. Med. Wschr.*, 1960, 431.

Nataf R., Lépine P., Bonamour G. — Œil et virus (rapport S.F.O., 1960).

Offret G., Payrau P., de Rudder J., Pouliquen Y., Faure J.-P. et Cuq G. — De l'application du vaccin inactivé dans la kératite herpétique. *Archives d'Ophtalmologie*, Paris, 25, 3, 287-300, 1965.

Rake G.-W. — The etiologic role of the virus of herpes simplex. in ophtalmic disease. *Amer. J. Ophthal.*, 43, 113, 1957.

De Roetth A. — Treatment of herpetic keratitis. *Amer. J. Ophthal.*, 56, 5, 729-731, 1963.

Rose H.-M. et Molloy E. — Cutaneous reaction with herpes simplex virus. *J. Immunol.*, 1947, 56, 287.

Sedan. — Effets de la vaccination variolique sur la kératite herpétique. *Encyclopédie Médico-chirurgicale*, 1953, 86, 2814.

Schneweis K.-E. — Zum antigenaufbau des herpes simplex virus. *Z. Immun. Forsch.*, 1962, 124, 173.

Scott T.-F.-M. — Epidemiology of herpetic infections. *Am. J. Ophth.*, 43, 134, 1957.

Soltz-Szotz J. — Neu methode einer spezifischen vaccination bei rezidivierendem herpes simplex. *Hautartz.*, 1960, 11, 465.

Thomas C.-I. — The cornea (1955).

Urbain A. et Schaeffer W. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1929, 43, 369.

Wong S.-C. et Kilbourne E.-D. — Changing viral susceptibility of a human cell line in contineous cultivation : I. Production of infective virus in a variant of the chang conjonctival cell following infection with swine or N-WS influenza viruses. *J. Exper. Med.*, 113, 95, 1961.

— Diagnostic procedures for virus and rickettsial diseases. *Am. Public. Health. Ann. New-York*, 1956, Ed. 2, pp. 254-259.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 13

L'agent de l'affection 14

Rappel clinique 16

Mise au point thérapeutique 20

La vaccination 23

Utilisation clinique du vaccin 25

Observations 27

CONCLUSION 37

BIBLIOGRAPHIE 41

Librairie ARNETTE, à Paris
N° d'édition 46/1966

Imp. Bosc Frères, Lyon - Dépôt légal n° 3779 - 1er trimestre 1966